



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES.
CUAUTITLAN**

**"ESTUDIOS DEL SINERGISMO ENTRE
ANTICOAGULANTES"
CUMARINICOS Y CIMETIDINA**

T E S I S

Que para obtener el Título de
Químico Farmacéutico Biólogo

p r e s e n t a
Sonia Gómez Cabrera

Cuautitlán Izcalli, Edo de México

1 9 8 5



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Pags.
I) INTRODUCCION	
A) Interacciones Farmacológicas	2
B) Fisiología Normal de la Coagulación	6
C) Fisiología Normal de la Secreción Gástrica	8
D) Anticoagulantes	11
E) Cimetidina	17
F) Interacción entre Warfarina y Cimetidina.	20
II) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
III) OBJETIVO	23
IV) MATERIAL Y METODOS	24
V) RESULTADOS Y OBSERVACIONES.....	30
VI) ANALISIS DE RESULTADOS	42
VII) CONCLUSIONES	45
VIII) RESUMEN	46
IX) BIBLIOGRAFIA	47

I) INTRODUCCION.

Durante la última década se ha hecho cada vez más evidente que los efectos de muchos fármacos, cuando se administran en forma simultánea, pueden traer como consecuencia graves daños al organismo.

El aumento exagerado en la producción de una gran variedad de medicamentos, así como el desconocimiento en forma parcial o total por parte del médico que los prescribe, del tipo de interacciones que se pueden presentar al emplear dos o más medicamentos juntos, aunado a la falta de asesoramiento por parte de profesionales (Q.F.B.), ha originado una serie de trastornos que se presentan en los pacientes, los que van desde una forma simple hasta llegar a los más graves, que pueden ser inclusive, causa de muerte.

La administración de varios fármacos a un individuo frecuentemente es justificable desde el punto de vista médico, pero las evidencias sugieren que a menudo el número de compuestos terapéuticos que está recibiendo un paciente, excede en mucho a la cantidad que podría considerarse óptima.

Se ha observado que la probabilidad de que ocurra una interacción medicamentosa adversa, es directamente proporcional al número de compuestos que está recibiendo el paciente. Por lo tanto, se debe realizar el máximo esfuerzo por limitar el número de sustancias que se prescriben simultáneamente aún cuando existan indicaciones para administrar más de un fármaco, esto es con el fin de prevenir las interacciones farmacológicas. (10,33,34)

Es así como el tema de las interacciones de los fármacos interesa a los farmacólogos y es importante para los terapeutas.

A) INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.

Surge una interacción farmacológica, cuando la acción profiláctica, terapéutica o diagnóstica de un fármaco, se modifica dentro o en la superficie del organismo, por acción de una segunda sustancia química. Esta segunda sustancia química intercutante puede ser otro fármaco, o un elemento de la dieta o del medio ambiente. A medida que aumenta el número de fármacos utilizados simultáneamente, la posibilidad de las interacciones aumenta. (2)

Como resultado de las interacciones, puede encontrarse que la acción de uno o de ambos interactuantes puede aumentar o disminuir; desarrollar efectos totalmente nuevos que no se observan cuando cada fármaco se emplea solo; inhibición de el efecto de un fármaco por el otro, y como consecuencia, fracasar la terapéutica al surgir una reacción adversa al fármaco; rara vez la interacción no origina alteración alguna en - el efecto terapéutico esperado de los agentes individuales. (2,18)

Los fármacos se administran por lo regular para que influyan en un sitio específico; y para lograrlo, el agente debe ser absorbido, distribuido, metabolizado, para posteriormente ser excretado; así se encuentran varios sitios en los cuales los fármacos pueden interactuar para modificar el nivel - del fármaco libre o del metabolito activo en el sito receptor o para modificar la respuesta. (2)

Encontramos dos tipos principales de interacciones:

a) Interacción de tipo sinérgico:

Se llama sinérgismo al aumento de la acción farmacológica de un fármaco por la acción de otro. Esto es cuando se trata de fármacos de acción farmacológica similar.

Pueden presentarse tres tipos de sinergismo:

1) Sinergismo de suma o aditivo:

Se produce cuando ambos fármacos se unen a los mismos receptores, siempre que la actividad intrínseca de ambos sea igual. El efecto producido por la administración de los fármacos es igual a la suma de los efectos de cada uno. (7, 29)

2) Sinergismo de potenciación:

Se produce cuando dos fármacos reaccionan con distintos receptores, y ésta asociación da un efecto mayoral que corresponde a la suma de sus efectos individuales. (7, 29)

3) Sinergismo de supersensibilización o facilitado:

Se presenta cuando un fármaco que es normalmente activo, por la adición de otro que no lo es, ve aumentada su acción. (7, 29)

b) Interacción de tipo antagónico:

Se llama antagonismo a la disminución o anulación de la acción farmacológica de un fármaco por la acción de otro, de acuerdo a su mecanismo existen cuatro tipos de este:

1) Antagonismo competitivo:

Es el resultado de la combinación de ambos fármacos con el mismo receptor. (7, 29)

2) Antagonismo no competitivo:

Se presentan dos tipos de éste, El químico, cuando un fármaco puede antagonizar las acciones de un segundo fármaco por unión con este, e inactivar al mismo; y el Fisiológico, actuando de forma similar al químico, pero produciendo efectos que son menos específicos. (29)

3) Dualismo competitivo:

Se presenta cuando un fármaco agonista parcial, - presenta menor actividad que el agonista, sin ser ésta nula, y el efecto está regulado por la dosis del agonista parcial. (29)

4) Antagonismo competitivo irreversible:

Se produce cuando el fármaco antagonista se une a los receptores del agonista mediante una combinación irreversible. (29)

Tomando en cuenta lo anterior, se puede decir que - las interacciones poseen cierto número de ventajas y desventajas. Las posibles ventajas que presentan las asociaciones medicamentosas , sería , el aumento comprobado de algún efecto terapéutico, lo que conlleva a una disminución de la dosis o a la disminución de las reacciones adversas que se pueden presentar.

Pero debe tenerse bien presente que una asociación- consiga una finalidad clínica o terapéutica fundamentalmente- única y benéfica.

Algunas desventajas serían: la carencia de flexibili- dad para ajustarse a la dosificación de cada componente en - las necesidades del enfermo; exposición del enfermo a fárma- cos innecesarios, cuando solo un componente sería activo; in- cremento de la posibilidad de reacciones adversas , sin aumen- to de la eficacia.

El que un tratamiento medicamentoso sea juzgado como- bueno o malo no depende de que se prescriban combinaciones me- dicamentosas, o principios activos en forma aislada, sino que se haga uso correcto de los medicamentos, lo que presupone el conocimiento de las características farmacodinámicas y farma- céuticas. El conocimiento de los mecanismos de las interaccio- nes farmacológicas permite así al médico, reducir al mínimo - la toxicidad y corregirla de modo más adecuado, sin obstaculi-

zase el tratamiento, hasta donde sea posible y así obtener interacciones benéficas. Sin embargo, la ignorancia o la incapacidad de reconocer las interacciones, puede ser realmente peligrosa. (2, 4, 18)

B) FISIOLOGIA NORMAL DE LA COAGULACION.

Para una mejor comprensión, el proceso de coagulación puede dividirse en tres fases:

a) Fase vascular:

En esta fase los vasos sanguíneos provocan que el flujo sanguíneo sea más lento cerca del lugar lesionado, favoreciendo la adhesión de las plaquetas y otras células sanguíneas al sitio lesionado, y así formen un trombo blando. (6,8,20, 25, 53)

b) Fase plaquetaria:

En esta fase las plaquetas se adhieren al epitelio dañado formando un trombo. Se siguen agregando las plaquetas para que refuerzen el trombo y por último las plaquetas liberan ADP, colágena y factores plaquetarios importantes para inducir la fase plasmática de la coagulación. (6,8,20,25,53)

c) Fase plasmática:

En esta fase se encuentran factores plasmáticos en forma inactiva, y se activan cuando entran en contacto con sustancias "ajenas" a la sangre. Esta fase es el producto de dos sistemas o mecanismos:

1) Sistema extrínseco:

Este sistema se inicia cuando entra en contacto la sangre con los tejidos traumatizados, liberando un factor tisular, habiendo posteriormente una conversión de factores proteínicos plasmáticos de la coagulación, para que se forme activador de protrombina, ésta convierte a la protrombina en trombina, la cual actúa sobre el fibrinógeno para formar posteriormente la fibrina y así tener el coágulo. (6,8, 25,52).

2) Sistema intrínseco:

Este sistema se limita a la sangre solamente, ya que con la alteración de algunos factores circulantes, se prosigue una serie de reacciones cadena, hasta llegar a la conversión de protrombina - a trombina y fibrina, y con esto a la estabilización del coágulo. (6, 24, 53)

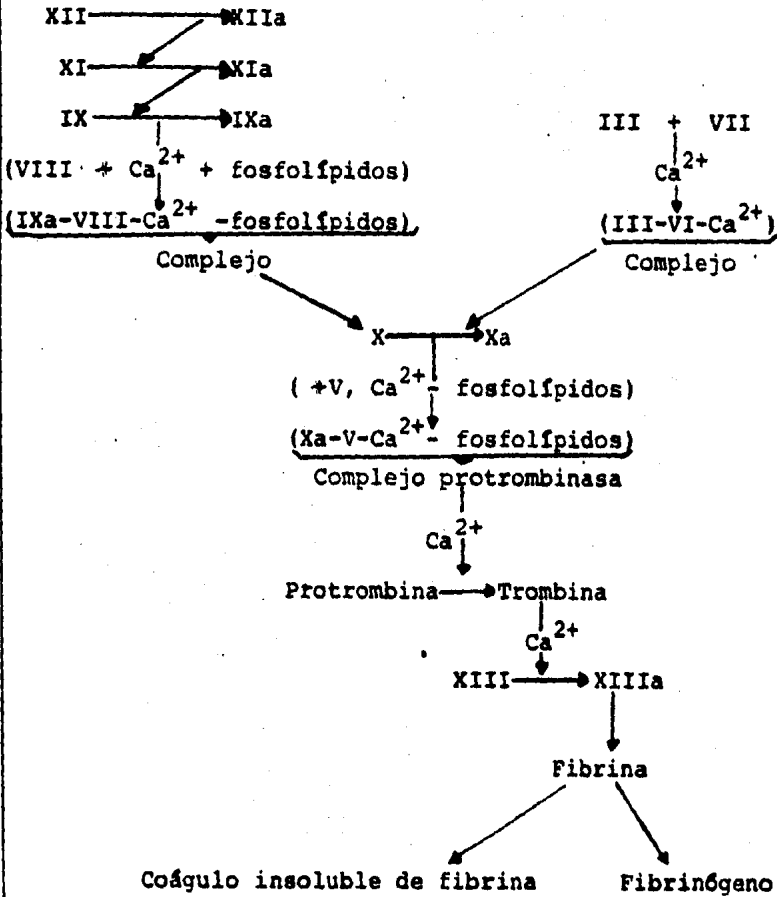
Estos dos mecanismos se llevan a cabo por la activación de factores plasmáticos representados en el Esquema No.1

1 " ESQUEMA DE LA COAGULACION SANGUINEA "

INTRINSECA

EXTRINSECA

Superficie de contacto



C) FISILOGIA NORMAL DE LA SECRECION GASTRICA.

Dos de las partes principales del sistema digestivo - son el estómago e intestino delgado, siendo el primero, un órgano importante en la secreción de diversas sustancias.

El estómago es una dilatación del tubo digestivo, intercalada entre el final del esófago y el comienzo del intestino delgado o duodeno; por su forma se el compara con una gaita gallega. Se distinguen las siguientes porciones:

- a) El fornix o fundus.
- b) La porción media que continúa hacia abajo, llamada cuerpo gástrico.
- c) Una porción llamada pilórica o antro pilórico, el cual - separa al estómago del duodeno.

La pared gastroduodenal consta de cuatro capas, que - de afuera hacia adentro son:

- 1) Túnica serosa, correspondiente al peritoneo parietal.
- 2) Capa muscular, integrada por tres capas, la más superficial de fibras longitudinales, la media de fibras circulares y la más profunda de fibras oblicuas.
- 3) Capa sub-mucosa, con los plexos nerviosos de Messner, vasos sanguíneos y linfáticos.
- 4) Mucosa gástrica.- Macroscópicamente, la mucosa gástrica-normal es rosada y brillante por la presencia de moco, - tiene fruncimientos originados por las contracciones, a los que se les llama pliegues. Microscópicamente, destaca en ella el epitelio de la mucosa gástrica, el cual - tiene a su cargo principalmente la secreción(4). Este - epitelio se divide en: Superficial, el cual secreta moco únicamente; y el glandular, el que constituye las glándulas gástricas, clasificadas en:

.- Glándulas fúndicas, pépticas o principales: elaborado-

ras de moco y pepsina, así como de ácido clorhídrico.
 . = Glándulas antrales: Secretoras de gastrina y de moco
 (en menor cantidad)

Las células epiteliales de la mucosa, secretan un moco alcalino, el cual parece tener la función de proteger al epitelio del ataque de la pepsina y de la irritación por el ácido - que secretan las otras partes del estómago.

Las secreciones gástricas mezcladas se denominan jugo gástrico, en el hombre con un régimen de comida ordinario, el volumen es de dos a tres litros al día. El pH del jugo gástrico normalmente está entre 1 y 2. (4,25)

La secreción de jugo gástrico se produce en tres fases:

a) Fase primaria:

También es llamada nerviosa o cefálica, que incluye los reflejos en los cuales participa el sistema nervioso central.

b) Fase secundaria:

También llamada gástrica, que incluye un sistema de reflejo local y un factor hormonal.

c) Fase terciaria:

También llamada intestinal, la cual tiene lugar cuando el alimento penetra al intestino. (4)

La secreción ácida de las células parietales es estimulada intensamente por la histamina, cuyas acciones están mediadas por dos tipos de receptores:

1) Los receptores H_1 .

Estos receptores median la hipotensión, vasodilatación y -contracción del músculo liso, siendo inhibidos por los antihistamínicos clásicos (H_1). (1, 40)

2) Los receptores H_2 .

Estos receptores median la estimulación de la secreción gástrica y el efecto cronotrópico positivo sobre la aurícula. Estas dos últimas acciones son únicamente inhibidas por los antagonistas de los receptores H_2 . (1,40,44)

Los receptores gástricos que más frecuentemente requieren medicación, son los que se acompañan de un exceso de las secreciones y aumento de la acidez gástrica, es decir, de la hiperclorhidria y sobre todo de la úlcera péptica o gastroduodenal, en cuyos casos pueden obtenerse efectos favorables - deprimiendo la secreción gástrica o bien neutralizándola. (1,4,34,40,44).

D) ANTICOAGULANTES.

El empleo de fármacos que prolonguen el tiempo de coagulación de la sangre, se ha generalizado en años recientes y éstos se han utilizado en muy diversos estados patológicos, entre ellos se encuentran: la tromboembolia venosa, arteriopatía coronaria o cerebral, policitemia, hipertensión pulmonar y diversos fenómenos embólicos, así como en cirugía cardíaca y vascular (2, 18); a estos fármacos se les ha denominado anti-coagulantes, los cuales son sustancias que impiden o retardan la coagulación sanguínea. (34)

En procesos tromboembólicos, el tratamiento con anti coagulantes intenta evitar la formación de nuevos émbolos y la propagación de coágulos (4,37); los trombos tienden a formarse en lugares lesionados del endotelio vascular; en las venas la formación de trombos suele acompañarse de flebitis.

Se describen tres clases de medicamentos lantes:

1) Anticoagulantes que actúan in vitro:

Son esencialmente sustancias descalcificantes, que eliminan el ión calcio de la sangre, tales como el citrato, el oxalato y el E.D.T.A. (34)

2) Anticoagulantes que actúan in vivo:

Se administran al organismo y son llamados también anticoagulantes sintéticos, o anticoagulantes orales, dentro de los que se encuentran las cumarinas e indandionas.(34)

3) Anticoagulantes que actúan in vivo e in vitro:

Tal es el caso de la heparina. (34)

Los anticoagulantes de utilidad clínica comprenden -

dos tipos:

a) Los de acción directa:

En este caso tenemos la heparina, que actúa directamente sobre el mecanismo de la coagulación.

b) Los de acción indirecta:

Los anticoagulantes de éste grupo, actúan inhibiendo la síntesis de factores dependientes de la vitamina K, como la Protrombina(37). Son llamados también anticoagulantes-orales.

De estos dos, los que revisten importancia en nuestro caso son los del segundo tipo.

Existen dos grupos de anticoagulantes que actúan indirectamente:

- 1) Los derivados de la cumarina.
- 2) Los derivados de la indandiona.

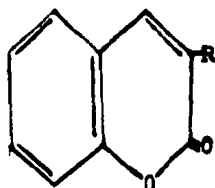
La estructura de los anticoagulantes cumarínicos es similar a la de la vitamina K, además de ser menos tóxicos - que las indandionas, por lo que actualmente se utilizan en mayor cantidad. (54)

La Warfarina, es el prototipo de los anticoagulantes orales cumarínicos, y ha sido el fármaco utilizado en el presente estudio, ésta presenta las siguientes características:

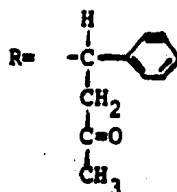
Warfarina: Anticoagulante oral cumarínico. (17,53)

Fórmula química: 3-(α -acetonilbenzil)-4-hidroxicumarina.

Estructura química:



Warfarina



Por lo referente a su mecanismo de acción, la Warfarina es un derivado de la cumarina, con acción anticoagulante indirecta; la síntesis hepática de los factores de la coagulación sanguínea II, VII, IX y X, es inhibida, cloqueando la gamma-carboxilación de proteínas precursoras, mediada por la vitamina K. Aunque el tiempo de Protrombina se alarga cuando se ha depletado el factor VII, que tiene la vida media más corta, el efecto completo no se observa sino hasta que los cuatro factores han sido depletados. (6,11,43,54)

Farmacocinética: La Warfarina se absorbe bien por el tracto gastrointestinal, los alimentos disminuyen la velocidad, más no la cantidad absorbida. En la sangre se encuentra aproximadamente entre el 97-99% unido a proteínas plasmáticas.

Presenta circulación entero-hepática. Su biotransformación se efectúa en el hígado y sus productos son excretados por el riñón; su vida media es de 1.5 a 2.5 días. (11,43,54)

Administrado por vía oral, intramuscular o intravenosa, sus efectos se inician 0.5 a 3 días después de la primera administración. El nivel de incremento alcanzado puede mantenerse durante mucho tiempo por administración continua de el fármaco. Al descontinuar su administración, el tiempo de Protrombina vuelve al valor inicial en 2 a 5 días.

Está indicada cuando no se requiere de un efecto inmediato o para tratamientos de larga duración, iniciados con heparina. Es útil en el tratamiento de trombosis venosas profundas recientes o tromboflebitis, embolia pulmonar post-quirúrgica, insuficiencia coronaria oclusiva. padecimientos cardiacos, y en trombosis vasculares cerebrales. (11,43)

La Warfarina está contraindicada en: el embarazo, ya que atraviesa placenta y produce malformaciones congénitas severas de todo tipo. En la lactancia, pues es excretada en el leche y puede producir hemorragias en el lactante; en hemorra-

gias activas, amenaza de aborto, aborto completo, hipertensión severa, mal funcionamiento hepático, cualquier condición que aumente o disminuya la respuesta del paciente. En pacientes geriátricos, en muy jóvenes y en los seriamente debilitados. En caso de deficiencia de vitamina C o K. (11,43)

Las precauciones que deben tomarse para la vigilancia del paciente son: realizar la prueba del tiempo de Protrombina, actualmente controlada por el Método de Tiempo de Protrombina de Quick, (4,6,18,34,41), manteniendolo de 2-2.5 veces mayor que el tiempo de protrombina normal.

Los efectos adversos que presenta son: Síndrome de "Dedos púrpura de los pies", insuficiencia suprarrenal, úlceras, hepatotoxicidad, alergia medicamentosa, sangrado de encías al cepillarse los dientes, moretones no explicados, sangrado mayor no usual proveniente de cortadas o heridas, sangrado menstrual de volumen mayor al habitual. Los signos de una hemorragia interna, incluyen: dolor e inflamación abdominal, dolores de espalda, sangre en la orina, heces con sangre fresca(roja) o digerida(negra), constipación(causada por una obstrucción intestinal por hemorragia). (.11,43)

Por lo que se refiere a las interacciones, no todas ellas han sido identificadas. Varios fármacos interactúan con la Warfarina, por más de un mecanismo, en varios casos el mismo fármaco puede aumentar o disminuir el efecto de la Warfarina, siendo por tanto impredecible el efecto neto.

El control de la coagulación sanguínea es más deficiente cuando el fármaco que interactúa con la Warfarina se usa en forma continua. Debido a las serias consecuencias de estas interacciones, debe aumentarse la frecuencia de las determinaciones del Tiempo de Protrombina (TP) si se inicia o se suspende el tratamiento con un fármaco que interacciona con la Warfarina, o si se aumenta o disminuye su dosis. La terapia anticoagulante debe ajustarse de manera que no ocasione una hemorra--

gia y que produzca el efecto deseado. También puede requerirse un cambio sustancial en la dosis inicial de la Warfarina, en pacientes que reciben medicación que modifica importantemente su efecto anticoagulante.

Entre los medicamentos que administrados en forma con comitante aumentan el efecto anticoagulante de la Warfarina se encuentran: Cimetidina, anabólicos esteroides y andrógenos, entre otros. (11,14,21,27,30,35,38,43)

Entre los que disminuyen el efecto anticoagulante se encuentran: los estrógenos, vitamina K, antiácidos, barbitúricos y laxantes, entre otros. (11,21,27,30,35,38,43)

La dosificación que se sigue es: Dosis habitual en el adulto de 10 a 15 mg de Warfarina sódica al día, durante 2- a 4 días (39,43,45) y luego de 2 a 10 mg al día, según resultados de las pruebas de TP. La dosis pediátrica habitual no ha sido establecida.

Sin embargo no todos los autores están de acuerdo con la dosis antes citada, por lo que algunos sugieren una dosis inicial de 20-24 mg/ día, otros de 40-60 mg/ día (37); sin embargo casi todos están de acuerdo en que la dosis de mantenimiento debe ser de 2 hasta 10 a 15 mg/ día de Warfarina. (4, 11,43)

Además, coinciden en que el TP con terapia anticoagulante debe mantenerse de 2-2.5 veces mayor que el normal (12- segundos en el hombre), es decir, entre 24 y 30 segundos. (11-43)

La vía de administración usada es la oral, la prolongación excesiva del TP o un sangrado menor, se tratan simplemente suspendiendo temporalmente el tratamiento, si es necesario puede administrarse por vía oral o intravenosa vitamina K₁ (fitomenadiona, obtenida comercialmente de las plantas), en dosis de 1 a 5 mg para una sobredosis discreta y de 20-40 mg para una sobre dosificación mayor.

Para controlar la terapia anticoagulante, los pacientes deben tener la determinación del Tiempo de Protrombina, iniciándose ésta prueba antes de empezar el tratamiento; diariamente, mientras se determina la dosis adecuada de mantenimiento, 1 o 2 veces por semana durante las 3 o 4 semanas siguientes, y luego con intervalos de 1 a 4 semanas mientras dura el trata-miento.

Para controlar la dosis es necesario realizar la de-terminación de TP, el método usual es el de Quick (8,20,29,53) que es sensible a los cambios de concentración de factores II, VII, y X. Se desconoce cual de estos factores es el más impor-ante para determinar el efecto terapéutico o para que ocurra el sangrado. La sensibilidad y especificidad del TP generalmente se consideran adecuadas y es por ello la prueba comunmente-usada. Sin embargo, no es alterada por cambios en la concentración del factor IX.

La determinación del TP de Quick, es requisito para administrar los citados fármacos, si no es así, se tiene el -- riesgo de que aparezcan efectos tóxicos graves. (10,43)

E) CIMETIDINA.

Los procesos gástricos que acarrearán padecimientos que incluyen úlcera péptica y molestias gastrointestinales, crearon gran interés en el potencial terapéutico de los antagonistas de los receptores H_2 (1)

Estos receptores H_2 , median la estimulación de la secreción gástrica, la cual es producida por la histamina. (3,55)

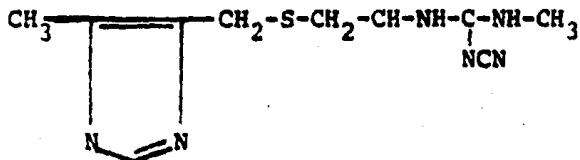
Desde su introducción al uso clínico general, a mediados de los setenta, la Cimetidina, un antagonista de los receptores H_2 , ha llegado a ser el medicamento más usado en la enfermedad ulcerosa péptica. La eficacia terapéutica de ésta se fundamenta en sus efectos antsecretorios (1,3, 15, 23,44, 56,57); la administración del fármaco ha presentado un total de prescripciones para el año de 1982 en los Estados Unidos de 2411 Millones, yendo en aumento constante.

Este fármaco se empleó en este estudio, presentando las siguientes características:

Cimetidina: Antihistamínico, antiulceroso.

Fórmula química: N'-ciano-N-metil-N-(2((5-metil-1-H-imidazol-4-1)metil)tio)etil)guanidina.

Fórmula estructural: (57)



Cimetidina

Dentro de sus propiedades farmacológicas encontramos que: inhibe la secreción gástrica por lo que es de utilidad en los estados de hipersecreción. Reduce el volúmen y la concentración de iones Hidrógeno, tanto en estado basal como en la secreción iducida por el alimento y otros factores.

Por lo que se refiere a su mecanismo de acción, la Cimetidina es un inhibidor competitivo y selectivo de la histamina en los receptores H_2 de las células parietales.

El grado de inhibición se relaciona con la dosis y la concentración sanguínea del fármaco, manteniendo la integridad de la mucosa gástrica.

En lo referente a su farmacocinética, después de su administración oral, es rápida y eficientemente absorbida por el intestino en un 60% y se liga escasamente a proteínas, aproximadamente en un 19% y las concentraciones máximas plasmáticas se logran entre 60 y 90 minutos, después de su administración, manteniendo concentraciones efectivas por 4 horas; su vida media plasmática es de 2 horas. Casi toda la dosis es excretada por la bilis, que se elimina por las heces junto con el fármaco no absorbido. Se distribuye ampliamente en todos los tejidos, excepto en el cerebro, atraviesa placenta y se excreta por la leche materna. (3,23,43,44,57)

Está indicada en el manejo de pacientes con úlcera péptica, duodenal y en otros estados de hipersecreción, como en el Síndrome de Zollinger-Ellison, la esofagitis por reflujo y tratamiento de gastritis erosiva por tensión emocional, ulceración y hemorragia. (23)

Está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal; en niños y ancianos.

Los efectos adversos que presenta son: diarrea, jaqueca, mareo y erupción cutánea, es bien tolerada como lo demuestran estudios y experiencia clínica en 15 millones de pacien--

tes por año. (11,15,29,43,57)

Su capacidad para reducir la secreción del jugo gástrico ha hecho de la Cimetidina uno de los medicamentos prescritos con mayor frecuencia en U.S.A. y México. (46)

Así mismo el uso de la Cimetidina como un pre y post operatorio se ha generalizado, debido a la utilidad de ésta para contrarrestar e incluso evitar reacciones adversas como náuseas, vómito, así como la secreción gástrica, inútil en un estómago vacío.

Un efecto que se ha observado es que la Cimetidina - puede reducir la circulación sanguínea hepática o inhibir el - metabolismo oxidativo de otros medicamentos, entre ellos los - anticoagulantes orales. (28,40)

Por lo que se refiere a las interacciones, varios fármacos interactúan con la Cimetidina; se ha observado que la Cimetidina retarda el metabolismo microsómico de la Warfarina, Teofilina, Diazepam, entre otros. (10,15,21,22,26,36,40,51)

Las precauciones que deben tomarse para la vigilancia del paciente son: realizar la prueba de TP, recomendado cada vez que se inicie o suspenda el tratamiento con Cimetidina y durante el tratamiento con ella y el fármaco interactuante.

Aunque no se ha precisado la significancia clínica de las interacciones, se ve que éstas pueden ser severas, pues pueden conducir a la acumulación del fármaco interactuante, aumentando por lo tanto la toxicidad de éste. (46)

Su Dosificación puede ser por vía oral o por vía intravenosa; ésta es dependiente del padecimiento que se presente, pero todas fluctúan entre los 0.6 y 1.2 gramos por día en diferentes tomas.

La dosis para niños es de 20 mg/Kg de peso corporal administrada por vía oral, dividida en varias tomas. (11,43,57)

E) INTERACCION ENTRE ANTICOAGULANTES ORALES Y CIMETIDINA.

Se ha reportado en la literatura la presencia de la interacción farmacológica entre la Warfarina y la Cimetidina, (12,27,30,32,33,35,43,46,47,48,49,50,51,52,55,56,57); esta, se dice que es de tipo sinérgica de potenciación. Se cree que el sinergismo se debe a:

Algunas propiedades de la Cimetidina que favorecen - la interacción, tales como la habilidad que posee para inhibir las enzimas microsomales hepáticas que metabolizan muchos fármacos. Tal inhibición empieza poco después de haberse iniciado el tratamiento con Cimetidina. (15)

La Cimetidina inhibe el metabolismo de la Warfarina y probablemente de otros anticoagulantes, lo que puede resultar en un considerable aumento del efecto hipoprotrombinémico (15,52).

Por lo que se refiere a los anticoagulantes orales y más concretamente en el caso de la Warfarina, es susceptible a: inducción enzimática, inhibición de su metabolismo, alteración de la respuesta anticoagulante por fármacos que afectan - la síntesis o el catabolismo de los factores de la coagulación, esto es debido a que está fuertemente unida a protefmas plasmáticas, y a que existe desplazamiento de los sitios de fijación del fármaco, lo que incrementa la acción de la Warfarina al permitir que una mayor cantidad de ella se fije a los sitios receptores. Aunque la competencia para unirse a las protefmas puede incrementar la concentración libre (y por lo tanto el efecto) del fármaco en el plasma, este incremento tiende a ser temporal, debido a un aumento compensatorio en la eliminación del agente. (43)

No se conoce a ciencia cierta el mecanismo de acción de la interacción, pero se supone que la estructura única de -

la Cimetidina, facilita la unión con el citocromo P-450, enzima microsomal y de este modo inhibe el metabolismo de la Warfarina. (46) Es poco probable que ocurra esta interacción con dosis de Cimetidina menores de 400 mg/día y es más frecuente en presencia de niveles sanguíneos elevados que pueden ser producidos por dosis altas de Cimetidina o dosis normales con deficiencia renal.

La interacción es bastante reproducible y ocurre en la mayoría de los pacientes que reciben dicha medicación.

Como en casi todas las interacciones puede hacer una gran variación de magnitud del efecto de un paciente a otro, - sin embargo, es suficiente, generalmente para producir una hipoprotrombinemia clínicamente importante. (52,55)

Se han realizado una serie de estudios a este respecto (12,13,22,24,46,47,48,49,52,55); tomando como punto de partida el realizado por los laboratorios Smith Kline & French, en donde se mostró, en un estudio realizado en sujetos normales que se obtiene cerca de un 20% de incremento en el Tiempo de Protrombina, como respuesta a la administración de Cimetidina y Warfarina en forma conjunta; en dosis usual de Cimetidina de 1 g/ día (21), recibiendo una dosis estable de Warfarina. (12,55)

Por lo tanto, al revisar los trabajos a este respecto, nos muestran que esta interacción puede conducir a una acumulación tóxica del fármaco (Warfarina), por lo que constituye una amenaza para la vida, por la posible presencia de hemorragias, tanto en hígado como en el tracto renal.

II) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se ha observado en la Clínica, la presencia de un aumento del TP, al utilizarse una terapia combinada de Anticoagulantes orales (Warfarina) y Cimetidina, en pacientes que presentan problemas tromboembólicos asociados con hipersecreción gástrica, lo que trae como consecuencia la deficiencia en el manejo del paciente y la posible-presencia de hemorragias.

El aumento del TP es atribuido generalmente por parte del médico a diversas causas, tales como- variaciones del metabolismo, dieta, factores de stress, flora normal disminuida, entre otras, - además de la falta de información adecuada del- tipo de interacción que pudiera presentarse.

Sin embargo, de acuerdo a la experiencia clínica y apoyándonos en la literatura (11,12,20,22, 44,45, 46,47,50,53), se encuentra que el incremento del Tiempo de Protrombina es debido a una interacción de tipo sinérgico entre estos dos - fármacos.

Acción que es importante comprobar dada la importancia clínica que reviste.

III) OBJETIVO.

Efectuar la comprobación experimental de la interacción farmacológica de tipo-sinérgica, entre la Warfarina (anticoagulante oral cumarínico) y la Cimetidina (Antihistamínico de los receptores H_2).

IV) MATERIAL Y METODOS.

MATERIAL.

A) BIOLÓGICO.

Para la realización del presente trabajo, se utilizaron 8 Conejos de raza Nueva Zelanda, con un peso promedio de 2.5 - 3.5 Kg, machos, edad aproximada de 3.5 meses, con condiciones ambientales y de alimentación similares para todos los animales. Todos fueron debidamente identificados.

B) CRISTALERIA Y APARATOS.

- .- Centrifuga de 8 camisas.
- .- 1 Balanza granataria de dos platillos, marca OHAUS.
- .- 1 Baño María, marca Grant, T max. 90°C.
- .- 1 Parrilla, marca Corning.
- .- 1 Termómetro, de 0 a 300° C
- .- 1 Gradilla de madera para tubos de centrifuga.
- .- 1 Gradilla para tubos de ensaye.
- .- 1 Piseta
- .- 1 Cepo
- .- Tubos de centrifuga.
- .- Tubos de ensaye
- .- Vasos de pp. de 1 lt.
- .- Vasos de pp. de 500 ml
- .- Vasos de pp. de 100 ml
- .- Vasos de pp. de 30 ml
- .- jeringas desechables de 3 ml
- .- jeringas de insulina
- .- agujas para insulina.

- .- Dispositivos para vfa oral.
- .- Isopos.
- .- Torundas de algodón.
- .- Pipetas Pasteur.
- .- Pipetas graduadas de 0.5 ml de 1/ 1000
- .- Pipetas graduadas de 1.0 ml de 1/ 1000
- .- Cajas grandes de plástico con tapa de metal.

C) REACTIVOS

- .- Tromboplastina líquida activada de cerebro de conejo.
- .- Cloruro de Calcio 0.02 M.
- .- Citrato de Sodio al 3.8 %.
- .- Acido Pírico.
- .- Xilol.
- .- Agua caliente.

D) MEDICAMENTOS,

- .- COUMADIN (Warfarina Sódica)
Tabletas de 5 mg de Warfarina sódica.
Frasco con 25 Tabletas.
Du Pont, Farmacéuticos de México, S.A.

- .- TAGAMET (Cimetidina original)
Tabletas con Cimetidina 300 mg.
Frasco con 30 tabletas.
Smith Kline & French, S.A.

METODOLOGIA .

- 1) Se sexó, pesó y marcó a cada uno de los animales.
- 2) Se calculó las dosis individuales a administrar a cada uno de los animales de acuerdo a su peso.
- 3) Se siguió el plan de trabajo siguiente para la administración de los diferentes medicamentos y las determinaciones del Tiempo de Protrombina (TP).

a) Primera Etapa.

Determinar los TP basales de los animales en investigación (8 individuos), durante 7 días.

b) Segunda Etapa.

De la población total de 8 individuos, se toman 6 a los que se les administra el anticoagulante oral (Warfarina) con una dosis inicial de 15 mg/70Kg de peso corporal, una segunda dosis de 10 mg/70 Kg de peso corporal, y una dosis de mantenimiento de 4 mg/ 70 Kg de peso, y se les determinan sus valores de TP durante 9 días.

Paralelamente se siguen determinando los valores basales de TP a los 2 animales restantes, a los que no se ha aplicado ningún fármaco.

c) Tercera Etapa.

De los 6 individuos a los que en la etapa anterior se les administró el anticoagulante (Warfarina) , se toman 4, a los cuales además del fármaco anterior se les administra la Cimetidina, con una dosis inicial de 1.4 g/ 70Kg de peso , y una dosis de mantenimiento de 1.2 g/70Kg de peso corporal en 3 tomas. Se le determinan sus valores de TP durante 5 días; a los dos restantes de este sub-grupo, se les sigue aplicando únicamente anticoagulante oral (Warfarina) y se les sigue determinando sus TP, para obtener -

valores control del anticoagulante.

En forma paralela al sub-grupo de dos animales a los que no se les habia administrado ningun fármaco, se les aplica únicamente Cimetidina, en las mismas dosis que a los animales que tienen terapia combinada (Anticoagulante - Cimetidina). Se determinó sus valores de TP durante 5 días y así se obtuvieron valores control de Cimetidina, ver Tabla "A".

4) Se siguió la Técnica siguiente para determinación de TP.

Técnica de Quick, Stanley-Brown y Bancroft para medir TP.

FUNDAMENTO:

El plasma obtenido de una sangre a la que se ha añadido un anticoagulante que fija el calcio, se coagulará en pocos segundos cuando se recalcifique en presencia de tromboplastina hística. El tiempo transcurrido entre la adición de calcio y la presencia de un coágulo es el Tiempo de Protrombina. (6,8).

DESARROLLO DE LA TECNICA:

- 1) Se coloca al conejo en el cepo, se le dilatan las venas marginales de la oreja con Xilol o agua caliente.
- 2) Obtener de ésta misma la sangre necesaria para la prueba.
- 3) Mezclar 9 partes de sangre fresca con una parte de citrato de sodio al 3.8%.
- 4) Centrifugar durante 5 minutos a 2000 r.p.m. retirando el plasma inmediatamente y manteniéndolo refrigerado hasta analizarlo.
- 5) Transferir a un tubo la cantidad de cloruro de calcio 0.02M suficiente para el número de pruebas a efectuar y colóquelo en baño maría a 37° C.
- 6) Invierta suavemente el frasco conteniendo tromboplastina(s)

- líquida activada 1 o 2 veces para suspender las partículas.
- 7) Colocar 0.1 ml de tromboplastina líquida activada en el fondo de un tubo de ensaye y déjelo unos segundos en el baño - maría hasta alcanzar 37°C.
 - 8) Añada 0.1 ml de plasma al tubo anterior y déjelo unos segundos hasta alcanzar la temperatura de 37°C.
 - 9) Vierta fuertemente 0.1 ml de la solución de Cloruro de Calcio(s) 0.02 M dentro de la mezcla de plasma y tromboplastina y simultáneamente ponga en marcha el cronómetro.
 - 10) Agite rápidamente el tubo y manténgalo en baño María hasta 2 o 3 segundos antes de la formación del coágulo. Todas las pruebas se hacen por duplicado, reportándose los valores -- promedio de éstas. El tiempo de la primera deberá ser aproximado al tiempo de la segunda, para ser considerado como - buenos. De lo contrario, repetir las determinaciones.
 - 11) Extraiga el tubo y manténgalo cerca de una fuente de luz - adecuada. Inclínelo suavemente 1 o 2 veces observando la apa - rición del filamento de fibrina que es el punto final de la prueba. Pare el reloj en ese momento, tomar el tiempo trans - currido.
 - 12) Los datos se agrupan en tablas y de ésta forma son reporta - dos.

VALORES NORMALES:

Los valores normales reportados para ésta prueba son de: 8.2 seg. cuando se utiliza tromboplastina de cerebro de - conejo.

• = Biolab, Tromboplastina líquida activada Silab
Cloruro de Calcio 0.02 M

TABLA "A"

ESQUEMA DE TRABAJO SEGUIDO DURANTE EL PRESENTE EXPERIMENTO.

No. Conejo	Primera Etapa	Segunda Etapa	Tercera Etapa
1	I	II	III
2	I	II	III
3	I	II	III
4	I	II	III
5	I	II	II
6	I	II	II
7	I	I	IV
8	I	I	IV

- I) Determinación de valores basales de TP (Sin fármaco)
- II) Determinación de valores control de TP con terapia anticoagulante (Warfarina)
- III) Determinación de valores de TP con terapia combinada (Anticoagulante-Cimetidina)
- IV) Determinación de valores de TP con Cimetidina.

V) RESULTADOS Y OBSERVACIONES.

RESULTADOS.

Se realizaron las pruebas de TP para cada uno de los animales, en cada una de las etapas, presentándose los resultados en las tablas siguientes.

Primera Etapa .

TABLA No.1

VALORES BASALES DE TP (seg) DE LOS ANIMALES SIN FARMACO.

No. Conejo	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	D ₆	D ₇	\bar{X}_1
1	10.0	15.0	---	12.5	12.7	12.6	---	12.5
2	---	12.6	---	12.7	12.4	---	11.9	12.4
3	---	14.7	---	12.9	---	12.0	11.9	12.8
4	14.6	12.5	---	13.1	---	12.1	---	13.0
5	12.6	14.0	---	13.1	---	12.9	---	13.1
6	14.6	13.2	---	13.5	---	12.8	---	13.5
7	13.7	---	13.2	---	12.9	13.8	---	13.4
8	---	13.8	---	12.7	---	13.4	13.5	13.3

D = Día

 \bar{X}_1 = Media de valores basales de TP.

Día 7 = Se aplica la primera dosis de Warfarina aexceptuando a los conejos 7 y 8.

Segunda Etapa.

TABLA No.2

VALORES BASALES DE TP (Seg) DE ANIMALES SIN FARMACO.

No.	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	D ₆	D ₇	\bar{X}_2
Conejo								
7	12.8	----	12.2	---	13.6	---	13.1	12.9
8	---	13.9	---	12.1	---	11.8	---	12.6

D = Día

 \bar{X}_2 = Media de valores basales de TP.

TABLA No.3

VALORES DE TP (Seg) DE ANIMALES CON WARFARINA.

No.	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	D ₆	D ₇	D ₈	D ₉	\bar{X}_3
Conejo										
1	14.0	15.6	---	16.0	----	14.7	14.9	14.9	---	15.0
2	18.0	15.3	15.2	15.4	----	14.5	---	---	14.3	15.4
3	---	14.7	13.9	14.2	14.8	---	14.4	14.7	---	14.4
4	14.1	---	14.4	---	14.7	14.2	14.4	---	14.6	14.4
5	14.5	---	14.2	16.0	15.3	---	14.5	---	13.8	14.7
6	13.2	---	14.1	15.2	---	14.6	---	14.9	---	14.4

D = Día

 \bar{X}_3 = Media de valores de TP con Warfarina.

Tercera Etapa.

TABLA No.4

VALORES DE TP. (Seg) DE ANIMALES CON WARFARINA.

No.	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	D ₆	D ₇	D ₈	\bar{X}_4
Conejo									
5	---	14.3	14.75	---	15.7	---	15.1	18.9	15.7
6	14.7	14.2	15.5	14.7	---	15.2	16.4	15.1	15.1

D= Día

 \bar{X}_4 = Media de valores de TP con Warfarina.

TABLA No.5

VALORES DE TP (seg) DE ANIMALES CON TERAPIA COMBINADA.

No.	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	\bar{X}_5
Conejo						
1	15.1	17.35	16.73	17.9	18.7	17.15
2	15.25	16.60	17.00	18.46	19.1	17.28
3	15.65	16.40	17.15	18.00	20.2	17.48
4	15.30	16.20	17.10	17.80	20.1	17.30

D= Día

 \bar{X}_5 = Media de valores de TP con la terapia combinada.

TABLA No.6

VALORES DE TP (Seg) DE LOS ANIMALES CON CIMETIDINA

No.	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	D ₆	D ₇	D ₈	D ₉	D ₁₀	\bar{X}_6
Conejo											
7	---	12.7	---	11.6	11.2	---	12.1	---	13.2	10.6	12.5
8	11.6	---	12.2	---	12.4	---	13.7	13.1	13.2	---	12.8

D= Dfa

\bar{X}_6 = Media de los valores de TP con Cimetidina.

TABLA No.6

VALORES DE TP (Seg) DE LOS ANIMALES CON CIMETIDINA

No.	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	D ₆	D ₇	D ₈	D ₉	D ₁₀	\bar{X}_6
Conejo											
7	---	12.7	---	11.6	11.2	---	12.1	---	13.2	10.6	12.5
8	11.6	---	12.2	---	12.4	---	13.7	13.1	13.2	---	12.8

D= Día

\bar{X}_6 = Media de los valores de TP con Cimetidina.

TABLA No. 7

MEDIA, VARIANZA Y DESVIACION STANDAR DE CADA UNO DE LOS
GRUPOS DE ANIMALES ESTUDIADOS.

GRUPOS	\bar{X} (seg)	S^2	S
BASALES	12.98	0.8637	0.9293
WARFARINA	14.91	0.9521	0.9757
CIMETIDINA	12.55	0.8295	0.7942
TERAPIA COMBINADA	17.30	1.4973	1.4603

\bar{X} = Media de medias, o media total (seg)

S^2 = Varianza

S= Desviación Stándar.

TABLA No. 8

PORCIENTO DE INCREMENTO DEL EFECTO ANTICOAGULANTE CON
RESPECTO AL VALOR BASAL.

No. Conejo	TP \bar{X} Basal (seg)	TP \bar{X} Warfarina (Seg)	Porcentaje de incre- mento. (%)
1	12.5	15.0	20.0
2	12.4	15.4	24.19
3	12.8	14.4	12.50
4	13.0	14.4	10.76
5	13.1	14.7	12.21
6	13.5	14.4	6.66

TABLA No.9

PORCIENTO DE INCREMENTO DEL EFECTO DE LA TERAPIA COMBINADA
RESPECTO A VALORES DE WARFARINA.

No. Conejo	TP \bar{X} Warfarina (seg)	TP \bar{X} Terapia combinada (seg)	Porcentaje de in- cremento. (%)
1	15.0	17.15	16.6
2	15.4	17.28	12.2
3	14.4	17.48	21.38
4	14.4	17.30	20.13

RESULTADOS DEL ANALISIS DE MEDIAS.

ANALISIS DE VALORES BASALES CONTRA VALORES DE ANTICOAGULANTE .

t tablas 99% con 46 g.l. (31) = 2.69
 t experimental = 13.43

Por lo que se acepta con un 99% de confianza que la media de los valores normales es diferente a la media total de los valores con Warfarina.

ANALISIS DE VALORES BASALES CONTRA VALORES DE TERAPIA COMBINADA

t tablas 99% con 19 g.l. (31) = 2.54
 t experimental = 12.5618

Por lo que se rechaza con un 99% de confianza que la media de los valores basales sea igual a la media total de los valores de terapia combinada.

ANALISIS DE VALORES BASALES CONTRA VALORES DE CIMETIDINA.

t tablas 99% con 11 g.l. (31) = -1.8
 t experimental = -1.71

Por lo tanto se acepta con un 95% de confianza que la media total de los valores basales es igual a la media total de los valores con Cimetidina.

ANALISIS DE VALORES DE TERAPIA COMBINADA CON ANTICOAGULANTE .

t tablas 99% con 19 g.l. (31) = 2.54
 t experimental = 6.9403

Por lo tanto se rechaza con un 99% de confianza que la media de los valores con terapia combinada, es igual a la media total de los valores de Warfarina.

OBSERVACIONES.

- 1.- El peso promedio obtenido, fué la media total de la suma de los tres pesos de cada uno de los animales durante el experimento. El peso fué determinado en tres ocasiones - en el curso del desarrollo del trabajo, la primera ocasión antes de iniciar el tratamiento, y las dos ocasiones siguientes, durante el mismo (una vez cada semana)
- 2.- La terapia combinada consistió en la administración de - dos fármacos, la Warfarina y la Cimetidina.
- 3.- En los conejos no hubo problemas al momento de la administración de los fármacos, ya que ésta se realizó con dispositivos orales.
- 4.- La dosis de cada uno de los fármacos fué calculada de - acuerdo al peso de cada uno de los animales, por lo que, si hubo variación de peso de una semana a la otra en un mismo animal, se consideró en el momento de la dosificación.
- 5.- La administración de fármacos y la determinación del TP se realizó a la misma hora y bajo las mismas condiciones durante el desarrollo del trabajo.
- 6.- Antes de iniciar el trabajo experimental, se estandarizó la técnica para obtener la muestra de sangre, así como para la determinación del TP.
- 7.- El TP obtenido en el trabajo experimental es diferente al que se reporta en la literatura, debido a que el TP ahí reportado se obtuvo mediante un método más sensible, el - cual utiliza un fibrómetro (método automático) (6), este puede detectar fibrillas muy pequeñas de fibrina, las cuales no son perceptibles a simple vista, siendo en ese momento cuando se detiene su reloj automático.

Nosotros realizamos un método manual, no siendo posible la detección de dichas microfibrillas, sino la del coágulo ya formado, aumentándose con esto el TP.

8.- Los anticoagulantes se administraron por vía oral con las siguientes características:

a) Una dosis de carga de 15 mg/70Kg de peso, esto es para alcanzar niveles sanguíneos terapéuticos rápidamente, y empezar a ver los efectos del anticoagulante en poco tiempo.

b) Una dosis de 10 mg/ 70Kg de peso, permitiendo conservar niveles un poco altos de anticoagulante dentro del organismo.

c) Una dosis de mantenimiento de 4 mg/70Kg de peso, esta dosis se administró debido a que solamente se requiere observar el efecto del fármaco, ya que posteriormente se administraría un segundo fármaco que aumentaría su acción. Y si el aumento del efecto fuera muy grande podrían tenerse efectos indeseables para el animal, tales como hemorragias, con lo que se le expondría innecesariamente.

9.- Se establecieron 3 grupos de controles, organizados como sigue:

A) Un grupo control de animales a los que no se les aplicó ningún fármaco, a partir de ellos se obtienen los valores basales de TP.

B) Un grupo de animales a los que se les aplicó terapia de anticoagulantes únicamente, a partir de los cuales se obtienen valores controles de los mismos.

C) Un grupo control de terapia con Cimetidina, obteniéndose valores normales de los mismos.'

Teniendo los controles anteriores, se puede hacer una comparación entre ellos, y de ésta forma comprobar que los valores obtenidos en la terapia combinada no fueron obtenidos al azar o a alguno de los fármacos usados en forma-

individual, sino a la acción conjunta de los mismos.

- 10.- El porcentaje de incremento de efecto anticoagulante se - puede considerar como que cae dentro de lo reportado en la literatura (4,43), considerándose que las variaciones observadas del incremento del efecto, no son semejantes - dada la idiosincracia del animal.

VI) ANALISIS DE RESULTADOS.

Primera Etapa.

En ésta se obtuvieron los valores basales de TP de cada uno de los animales usados en el trabajo.

La media total (\bar{X}) de estos es de 12.98 seg., y presenta una desviación estándar (S) de 0.9293. La desviación estándar obtenida indica que los valores de TP basales presentan una dispersión pequeña alrededor de la media, es decir, el TP de los individuos que forman la población varía muy poco del promedio obtenido.

Segunda Etapa.

Esta comprende dos grupos:

- 1) A 2 animales de los 8 individuos, se les siguió determinando su TP basal (Tabla No.2), estos muestran las mismas características que en el primer periodo, es decir, su \bar{X} que es igual a 12.5 y su S= 0.7942, muy similar al valor obtenido para la media en la primera etapa. Por lo tanto estos datos también muestran una dispersión pequeña alrededor de la media (Tabla No.2)
- 2) A los 6 animales restantes, se les aplicó la terapia con anticoagulante oral (Warfarina), y se le determinaron sus valores de TP (Tabla No.3). La \bar{X} de estos es de 14.196 y su S es igual a 0.9757, presenta una desviación un poco más elevada esto es explicado debido a que la dosis de anticoagulante es pequeña, no observándose una variación tan visible, pero dicha variación es debida al incremento del valor del TP por la acción del fármaco utilizado.

Tercera Etapa.

Esta comprende tres grupos:

- 1) A dos animales se les administra la terapia con Cimetidina y se les determina su TP (Tabla No.6), analizando los resultados tenemos: $\bar{X} = 12.55$ y $S = 0.7942$, al presentar una desviación estándar tan pequeña los datos anteriores, podemos decir que estos se mantienen constantes, cercanos al valor de la media.
- 2) A los animales que se les siguió administrando anticoagulante se les determinó su TP, mostrados en la Tabla No. 4, los cuales presentaron una media de 15.37 y una $S = 1.08$, indicando estos valores una dispersión alrededor de la media, - debido al efecto del fármaco.
- 3) A los 4 animales restantes, se les administró terapia combinada (Cimetidina; y anticoagulante), se determinaron sus valores de TP (Tabla No.5). Estos al ser analizados mostraron una media de 17.30 y una $S = 1.4603$. Aquí se observa una desviación alrededor de la media bastante grande, debido al incremento del efecto anticoagulante por la interacción que se presenta, pues los valores no son constantes y no pueden encontrarse agrupados dentro de una misma zona.

DEL ANÁLISIS DE MEDIAS SE TIENE:

- 1) Que la media total de los valores basales(12.98) es igual a la media total de los valores con Cimetidina(12.55), lo cual afirma con un 95% de confianza. Esto significa que la Cimetidina no afecta los valores del TP de los animales tratados con ella.
- 2) Que la media de los valores basales(12.98) es diferente a la media total del anticoagulante (14.196), lo que se afirma con un 99% de confianza. Esto significa que el anticoagulante modifica significativamente el TP de los animales tratados con él.
- 3) Que la media total de los valores basales(12.98) es diferente a la media total de terapia combinada(17.30) lo cual se afirma con un 99% de confianza. A partir de estos resultados ya se puede decir que sí se presenta la interacción - farmacológica (Sinergismo), ya que se tienen valores de medias totales, diferentes. Los valores de terapia combinada fueron obtenidos de animales a los que se administró - Warfarina junto con Cimetidina.
- 4) Que la media de los valores con anticoagulante (14.19_). es diferente a la media total de terapia combinada(17.30) lo que indica y afirma con un 99% de confianza. Estos resultados confirman aún más la existencia de la interacción - farmacológica, puesto que con ellos se ve que la Warfarina administrada en forma conjunta con la Cimetidina, afecta el TP de los animales a los que se administró.

VII) CONCLUSIONES.

Después de analizar los resultados obtenidos, podemos llegar a las siguientes conclusiones:

- 1) Los valores de TP de los animales tratados con Cimetidina no se ven alterados al emplear este fármaco.
- 2) La Warfarina sí modifica el TP de los animales a los que se les administró, mostrándose un incremento de éste.
- 3) Sí se presenta la interacción farmacológica en forma de Sinergismo, debido a que los valores de TP de terapia combinada (Cimetidina + Warfarina) muestran un incremento progresivo y considerable.
- 4) La interacción farmacológica presentada fue un sinergismo de potenciación, en base a la bibliografía(7), actuando la Cimetidina muy probablemente, como un potencializador indirecto.
- 5) Al presentarse el sinergismo entre la Warfarina y Cimetidina, en pacientes que están siendo tratados con ambos fármacos, se recomienda diminuir la dosis del anticoagulante controlando estrictamente al paciente mediante la prueba de TP.

VIII) RESUMEN.

El gran número de fármacos que se encuentran a la venta ha ocasionado la prescripción simultánea de varios de ellos, sin percatarse de las consecuencias que su asociación pudieran traer. Es así como se presentan una serie de interacciones de fármacos.

La Warfarina sódica (Coumadín), es un fármaco ampliamente utilizado, cuya administración requiere de estrecha vigilancia, puesto que su acción puede verse modificada por la adición de otros fármacos. (11,43)

Entre los fármacos comúnmente empleados y que pueden aumentar su efecto está la Cimetidina. (12,27,30,34,46,47,48,49, 52,56)

En el presente trabajo se estudió el efecto que ejerce la Cimetidina sobre la acción de la Warfarina empleando la prueba del Tiempo de Protrombina (TP) por el método de Quick, en 8 conejos con características similares.

Se pudo observar que la Cimetidina no afectó los valores de TP de los animales en estudio, mientras que los de la Warfarina sí los aumentó, en la forma esperada, de acuerdo a la dosis aplicada; en tanto que los valores de TP obtenido al aplicar la terapia combinada (Cimetidina y Warfarina) se vieron aumentados considerablemente.

Lo anterior muestra la presencia de una interacción farmacológica con características de un sinergismo de potencia, teniendo a la Cimetidina como un potencializador indirecto del efecto de la Warfarina.

IX) BIBLIOGRAFIA

- 1.- BARBARA L; CORINALDESI R.;GIORGI CONCINATO M.;
LUCHETA L.; BUSCA G.
" A la Lus de los Ultimos Datos sobre Fisiopatología
Digestiva ".
El Médico, 1976. Pags. 150-153.
- 2.- BEVAN A.JOHN.
Fundamentos de Farmacología
Ed. Harla, Harper & Row Latinoamericana
2a. Edición, México, 1976. Pags. 34-42; 380-399; 419-426.
- 3.- BODERMAN G.; SALEN A.
"Cimetidina en el Tratamiento de Ulceras Duodenales y
Trepilóricas Activas."
Semana Médica de México,1976.Pags. 244-251
- 4.- BOWMAN Y RAND
Farmacología, Bases Bioquímicas y Patológicas. .
Nueva editorial Interamericana
2a.Edición, México. 1984.Pags.12.1-12.35;21.1-21.3;
21.5-25.33.
- 5.- BRECKENRIDGE A.M.; LEAK B.J.; PARCK B.K.; SERLIN M.J.
WILSON A.J.
"Mechanisms of Action of the Anticoagulants Warfarin
2-chloro-3-phytylnaptoquinone(CI-K), Acenocoumaron,
Brodifacoumand Difenacoum in the Rabbit ".
Br.J.Pharm.,1978; 64:399.
- 6.- CISCAR R.F.; FARRERAS PEDRO.
Diagnóstico Hematológico Laboratorio y Clínica
Tomo II.
Ed. Jims,1972
Pag. 1667-1675.
- 7.- CSAKY H.A.
Introducción a la Farmacología General
Ed. Salvat,1984
Pag. 9-46
- 8.- DAVIDSOHN I.; HENRY J.B.
Diagnóstico Clínico por el Laboratorio
Salvat,editores
6a.edición,reimpresión,1983.Pags.425-460
- 9.- DELATRE M.
"Efficacy of Cimetidine(Tagamet)400 mg Twice Daily in
the Treatment of Gas ric Ulceration".

- Curr. Ther. Res. Clin. Exp., 1983; 34/4 II: 708-717
- 10.- DESMOND P.V.; MAURICE L.; HARMAN P.J.; MORPHETT J.B.; BREEN J.; MING Y.W.
"Decreased oral Warfarin Clearance After Ranitidine and Cimetidine".
Clin. Pharmacol. Ther., 1984; 35/3; 338-341
 - 11.- DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS.
30a. Edición
1984. Pag 211
 - 12.- FLIND A.C.
"Cimetidine and Oral Anticoagulants". (Letter)
Br. Med. J., 1978; 2:1367.
 - 13.- FLIND A.C.
"Cimetidine and Oral Anticoagulants"
Lancet ii:1054., 1978
 - 14.- FOX L.S.
"Potentiation of Anticoagulants Caused by Pyrazole Compounds".
J.A.M.A., 1964; 188(3): 248-249
 - 15.- PRESTON J.W.
"Cimetidine: I Developments, Pharmacology and Efficacy. Cimetidine: II Adverse Reactions and Patterns of Use".
Annals of Internal Medicine., 1982; 97:573-580; 728-734.
 - 16.- GANONG F. WILLIAM
Manual de Fisiología Médica.
Ed. El Manual Moderno S.A.
5a. edición, México., 1976. Pags. 413-437.
 - 17.- GARCIA CARIBAY R.; ALVARADO T.G.; MORENO A.C.
"Estudio Comparativo del Efecto Sobre la Secreción Cimetidina-Glicopirrolato y Cimetidina-Atropina"
Rev. Mex. Anest., 1984; 7:33-37
 - 18.- GOODMAN GILMAN A.; GOODMAN L.S.; GILMAN A.
Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica
Ed. Panamericana
6a. edición, México. 1982. Pags. 1136-1152; 1688
 - 19.- GREENBLATT D.J.; SHADER R.I.; ABERNETHY D.R.
MORSE D.S.; HARMATZ J.S.
"Clinical Importance of the Interaction of Diazepam and Cimetidine"
New Engl. J. Med. 310(25): 1639-1643., 1984

- 20.- GUYTON H.A.
Fisiología Humana
Ed. Interamericana
1983; Pags. 66-79
- 21.- HANSTEN PHILIP D.
Drug Interaction
Fourth Edition
Lea & Fabiger, Philadelphia. Pag. 43
- 22.- HARENBERG J.; ZIMMERMANN R.; SCHMIDT S.; DE VRIES J.
WALTER E.; JOSHEPHI B.; WEBERRE.
"Influence of Cimetidine on the Pharmacodynamics of
Phenprocum"
Clin.Pharmacol.Ther.,1982; 31(2):233
- 23.- HENN R.M.; ISENBERG J.I.; VERNON MAXWELL.; STUDERVANT R.
"Inhibition of Gastric Acid Secretion by Cimetidine in
Patients with Duodenal Ulcer".
N.Engl.J.Med.,1975; 293:371-375
- 24.- HETZEL D.; DON BIRKETT; MINERS JOHN
"Cimetidine Interaction with Warfarin"
Lancet, 1979; 2(8143): 693
- 25.- HOUSSAY BERNARDO A.
Fisiología Humana
Librería El Ateneo, editorial.
4a.edición,5a.reimpresión,1973.Pags. 63-75
- 26.- HOWE J.P.; MAC GOWAN W.A.W.; MORE J.; MAC GAUGHEY W.
"The Placental Transfer of Cimetidine"
Anaesthesia.,1981; 36:371-375.
- 27.- HUNNINGHAKE D.B.; AZANOFF D.L.
"Drug Interactions with Warfarin".
Arch.Intern.Med.,1968; 21:349-352.
- 28.- JACKSON J.L.
"Reduction of Liver-blood Flow by Cimetidine"
N.Engl.J.Med.,1981; 305:99-100
- 29.- KATZUNG BERTRAM G.
Farmacología Básica y Clínica
Ed. Manual Moderno
México 1984.Pags.178-195;370-372;753-759;784-790.
- 30.- KLOTCH-WERNER J.; SELLERS E.M.
"Drug Interactions with Coumarin Anticoagulants"
(Two Parts)
N.Engl.J.Med.,1971; 285:487-496; 547-558

- 31.- KREYZIN ERWIN
Introducción a la Estadística Matemática.
Principios y Métodos
Ed. Limusa
7a. Reimpresión, 1983. México. Pags. 219-224
- 32.- MARCUS A. KRUPP; MILTON J. CHATTON; LANGE MEDICAL PUBLICATIONS
Current Medical Diagnosis & Treatment
Los Altos California
Pags. 373-374.
- 33.- LAVARRENNE J.
"Interactions with Cimetidine"
Therapie, 1982; 37(I):3-11
- 34.- LITTER MANUEL
Compendio de Farmacología
Librería El Ateneo, editorial
2a. Edición, 4a. reimpresión, 1981. Pags. 288-298; 440-454.
- 35.- MARTIN ERIC W., PH D.
Hazards of Medication
J.B. Lippincott Company, Philadelphia
1978, Pags. 424
- 36.- MC. GOWAN A.W.; FUNDEE J.W.
"The Effect of Intravenous Cimetidine on the Absorption of Orally Administered Diazepam and Clorazepam".
J.Clin.Pharmac., 1982; 14:207-211
- 37.- MEYERS F.H.; JAWEST E.; AGOLDFIEN A.
Manual de Farmacología Clínica.
Ed. El Manual Moderno S.A.
4a. edición, México 11 D.F., 1980. Pags. 190-220
- 38.- PALLER L.; TABERNER D.A
"Dosage and Control of Oral Anticoagulants".
An. International Collaborative Survey.
Br. J. Haematology., 1982; 51:479.
- 39.- POLLER L.
"Oral Anticoagulants Reassessed"
British Medical Journal., 1982; 284:1425-1426.
- 40.- POWELL J.R.; DONN K.H.
Division of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy
"The Pharmacokinetic Basis for H₂ Antagonist Drug Interactions: Concepts and Implications"
J.Clin.Gastroenterology. 5/Suppl.1(95-113), 1983.

- 41.- QUICK A.J.
"The Devenlop and Use of the Protrombin Test".
Circulation, 1959; 19:92-96
- 42.- REYES PEDRO
Bioestadística Aplicada
Ed.Trillas
3a.Reimpresión,1985.Pags.79-80; 95-104.
- 43.- RODRIGUEZ RODOLFO C.
Vademecum Académico de Medicamentos
1a.Edición,1984. U.N.A.M.
Dirección General de Publicaciones México.
Tomo I. Pags. 146-147
Tomo II.Pags. 878-881.
- 44.- RODRIGUEZ AGULLO J.L.; LEON BENITA V.
"Los Antagonistas de los Receptores H₂ de la Histamina
Implicaciones de su Descubrimiento en la Fisiología
de la Secreción Gástrica y en el Tratamiento de la
Úlcera Gastro-duodenal".
Revista Clínica Española.,1978; 149(1): 1-7
- 45.- SAWYER W.T.
"Predictability of Warfarin Dose Requeriments:
Theoretical Considerations".
J.Pharmac.Scienc.,1979; 68(4):432-434.
- 46.- SEDMAN A.J.
"Cimetidine- Drug Interactions".
Am.J.Med.,1984; 76(1):109-114
- 47.- SERLIN M.J.; CHALLINER M.; TURCAN P.A.
"Cimetidine Potentiates the Anticoagulants Effect of
Warfarin by Inhibition of Drug Metabolism".
Biochemical Pharmacology.,1980;29:1971-1972.
- 48.- SERLIN M.J.; SIBBON R.G.; MOSSMAN S.; et al.
"Cimetidine :Interaction With Oral Anticoagulants in
Man".
Lancet.,1978; II: 317-319
- 49.- SILVER B.A.; BELL W.R.
"Cimetidine Potentiation of the Hypoprotrombinemic
Effect of Warfarin".
Annals of Internal Medicine.,1979;90:348-349.
- 50.- STREETER A.M.; GOULSTON K.J.;BATHUR F.A.;HILNER R.S.;
GRANE G.G.; PRACE M.D.; PHEILS M.T.
"Cimetidine and Malabsorption of Cobalamin".
Digestive Diseases and Sciences.,1982;27(1):13-16

- 51.- THOMES R.D. et al
"Cimetidine and Coumarin Therapy of Melanoma"
(Letter).Lancet.,1982;2(8293):328.
- 52.- WALLIN B.A.; ART. JACKNOWITZ; P.C. RAICH
"Cimetidine and Effect of Warfarin".
Ann.Intern.Med.,1979;90:993.
- 53.- WILLIAMS W.J.; E. BEUTLER; A.J. ERSLEY; R.W. BUNDLES.
Hematología,Tomo II
Salvat editores.Pags. 1075-1090;1104-1123.
- 54.- WILLIS W.O.; COON W.W.
"Some Aspects of the Pharmacology of Oral Anticoagulants"
Clin.Pharmacology Ther.,1970;11(3):312-336.
- 55.- CIMETIDINA INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS
Boletín de Información Terapéutica.,1982; 4(12):45
- 56.-" CIMETIDINA: REACCIONES ADVERSAS Y NORMAS PARA SU USO"
Ann.Int.Med.,1982; 97(5);728
- 57.- INFORMACION MEDICA PROPORCIONADA POR LOS LABORATORIOS
Smith Kline & French. 1985

" SI, SEÑOR: QUE TU AMOR NOS RODEE PEREÑEMENTE

PORQUE SOLO EN TI REPOSA NUESTRA ESPERANZA"